医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

適正使用ガイド

*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫

抗悪性腫瘍剤
MEK阻害剤
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物製剤

メキニスト®錠0.5mg
メキニスト®錠2mg

劇薬、処方箋医薬品　薬価基準収載
（注意-医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443369358

NOVARTIS

本稿で引用した臨床試験におけるデータカットオフ日及び副作用のGrade分類については下記をご参照ください。

根治切除不能な悪性黒色腫

試験名	試験概要	目的	データカットオフ日	副作用Grade分類
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）[1,2]	BRAF V600E/K変異を有する切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫を対象にタフィンラー･メキニスト併用療法をベムラフェニブ単剤療法と比較した、2群間非盲検第Ⅲ相試験	有効性、安全性	2014年4月17日	CTCAE v4.0
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）[3-5]	BRAF V600E/K変異を有する切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫を対象にタフィンラー･メキニスト併用療法をタフィンラー単剤療法と比較した、2群間二重盲検第Ⅲ相試験	有効性、安全性	2013年8月26日（第1回データカットオフ日）	CTCAE v4.0
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）[6]	下記の患者を対象にタフィンラー･メキニスト併用療法を検討した試験 第Ⅰ相：BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌の日本人患者対象 第Ⅱ相：BRAF V600E/K変異を有する皮膚悪性黒色腫の日本人患者対象	第Ⅰ相：安全性、忍容性、薬物動態、有効性 第Ⅱ相：有効性、安全性、忍容性	2014年9月18日（第Ⅱ相パートの全ての被験者が、本試験を中止するか又は24週における腫瘍縮小効果の結果が得られた後）	CTCAE v4.0
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）[7,8]	BRAF V600E/K変異を有する進行性又は転移性皮膚悪性黒色腫を対象にメキニスト単剤療法を化学療法と比較した海外多施設共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験	有効性、安全性	2011年10月26日	CTCAE v4.0
国内第Ⅰ相臨床試験（MEK114784試験）[9]	日本人固形癌患者を対象にメキニストを検討した第Ⅰ相試験 パート1：メキニスト単剤療法を検討 パート2：メキニスト･ゲムシタビン併用を検討（ゲムシタビンとの併用は承認用法外です）	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	2013年7月8日（試験終了日）	CTCAE v3.0*

*APTT はCTCAE v4.0に基づき評価した

悪性黒色腫の術後補助療法

試験名	試験概要	目的	データカットオフ日	副作用Grade分類
国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）[10]	BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象にタフィンラー･メキニスト併用療法をプラセボと比較した、2群間二重盲検第Ⅲ相試験	有効性、安全性、薬物動態	2017年6月30日	CTCAE v4.0

1）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）
2）Robert, C. et al.：N. Engl. J. Med. 2015; 372(1): 30-39
3）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）
4）Long, G.V. et al.：N. Engl. J. Med. 2014; 371(20): 1877-1888
5）Long, G.V. et al.：Lancet 2015; 386(9992): 444-451
6）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）
7）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）
8）Flaherty, K.T. et al.：N. Engl. J. Med. 2012; 367(2): 107-114
9）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（MEK114784試験）
10）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）

適正使用に関するお願い

メキニストとの併用療法で使用されるタフィンラー®カプセル50mg、75mg（一般名：ダブラフェニブメシル酸塩、以下タフィンラー）については、「タフィンラー適正使用ガイド（*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫）」をご用意しています。併せてご参照くださいますようお願いいたします。

メキニスト（以下、本剤）は、MEK1/MEK2の活性化及びキナーゼ活性を阻害するMEK阻害剤です。また、タフィンラーは、600番目のコドンに変異を有するBRAFキナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するBRAF阻害剤です。

本邦においては、2016年3月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果としてタフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました。さらに悪性黒色腫に対する術後補助療法としてタフィンラーとメキニストの併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、2018年7月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」とする効能又は効果の一部変更が承認されました。

また、非小細胞肺癌に対しては、2018年3月に「*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果としてタフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました。

固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対しては、2023年11月に、「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」を効能又は効果として、タフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました（固形腫瘍においては、成人及び小児に対する用法及び用量が、有毛細胞白血病においては、成人に対する用法及び用量のみが承認されています）。

また、2024年9月には「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」を効能又は効果として、タフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました。

これまでに実施された臨床試験においては重大な副作用も報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する本剤の適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

なお、本剤の投与を受ける患者及びその家族に対しては、投与前にその効果とともに、発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本冊子及びタフィンラー適正使用ガイドをご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

治療の流れ

投与前

適切な投与患者の選択
（*BRAF*遺伝子検査等）

▼

併用薬剤の確認

▼

インフォームド･コンセント

▼

投与方法、
投与期間中の注意事項

▼

▼

▼

▼

投与開始

▼

投与中

経過観察及び
副作用対策の実施

1 投与にあたって …… 4
（1）投与前の注意事項 …… 4
①適切な患者選択 …… 4

（2）投与方法･投与期間中の注意事項 …… 6
①用法及び用量（抜粋）<悪性黒色腫> …… 6
②投与量の調節 …… 7
③投与期間中に行う検査 …… 8

2 注意を要する副作用とその対策 …… 10
（１）心障害 …… 10
（２）肝機能障害 …… 13
（３）発熱 …… 16
（４）眼障害 …… 20
（５）横紋筋融解症 …… 23
（６）好中球減少症、白血球減少症 …… 24
（７）間質性肺疾患 …… 25
（８）静脈血栓塞栓症 …… 26
（９）脳血管障害 …… 27
（10）その他注意すべき副作用（皮膚障害） …… 28

3 Q&A …… 29
別添 …… 31
1. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択･除外基準 …… 32
2. 国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択･除外基準 …… 33
3. 患者説明 …… 34
4. Grade分類（CTCAE v4.0） …… 36
5. 臨床試験における左室駆出率（LVEF）低下に対する用量調整のガイドライン及び中止基準 …… 39
6. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における発疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準 …… 40
7. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における発疹に対するサポーティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン …… 41

1 投与にあたって

（1）投与前の注意事項

①適切な患者選択

【効能又は効果】

＜メキニスト錠＞

○*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫

○*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌

○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行･再発の固形腫瘍（結腸･直腸癌を除く）

○*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

＜効能共通＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてください。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
（https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html）

＜悪性黒色腫＞

- 電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行ってください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

心疾患又は その既往歴のある患者	症状が悪化するおそれがあります。 ➡ 別添　1.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択・除外基準参照（p.31） ➡ 別添　2.国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準参照（p.32）
中等度以上の 肝機能障害患者	肝臓での代謝と胆汁排泄が主な消失経路であるため、これらの患者では本剤の曝露量が増加する可能性があります。 ➡ 3 Q&A参照　（p.28） ➡ 別添　1.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択・除外基準参照（p.31） ➡ 別添　2.国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準参照（p.32）
生殖能を有する者	● **妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後16週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。** 参考）投与終了後の避妊期間は、トラメチニブが体内からほぼ消失すると考えられる消失半減期の最大値（523時間）の5倍の16週間を設定しました。 ➡ 別添　3.患者説明参照　（p.33）
妊婦	● 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいです。 ● 妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。 ● 動物実験では、ラットにおいて0.094/0.031mg/kg/日（初回/2回目以降の投与量;臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群で母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が、ウサギにおいて0.077/0.0385mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.1倍）以上の群で母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が認められています。
授乳婦	● 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ● ヒトの乳汁中への移行は不明です。
小児等	<悪性黒色腫> ● 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 ● 幼若ラットの0.0125mg/kg/日（生後7～21日の投与量）／0.08mg/kg/日（生後22～45日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群で成長・発達（体重減少、骨長の短縮、腟開口の遅延）、骨（大腿骨一次海綿骨壊死等）等への影響が認められています。
高齢者	● 患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。

【投与する前に】

本剤の対象患者を選択する際には、抗がん剤を使用する際の一般的な検査や、心機能検査等を検討・実施してください。これらの検査の結果は、副作用を早期に把握するためのベースラインにおける確認としても使用することが可能です。別添の国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）及び国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準も参考にしてください。

➡ 別添　1.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択・除外基準参照　（p.31）
➡ 別添　2.国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準参照　（p.32）

(2) 投与方法･投与期間中の注意事項

①用法及び用量

用法及び用量（抜粋）

<悪性黒色腫>

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意（抜粋）

・食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

・0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないこと。

- **メキニストはタフィンラーと併用してください。**
- メキニストとタフィンラーは併用することにより、単独で使用するよりも強力な抗腫瘍効果を示すことが報告されています。
- 術後補助療法の有用性を検討した国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）では、メキニストとタフィンラーを併用して12ヵ月間投与しました。
- 外国人固形癌患者24例に本剤2mgを高脂肪･高カロリー食摂食後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブのAUC及びCmaxは空腹時に比べて、それぞれ約10%、70%低下が認められました。また、Tmaxは食後服用時に遅延が認められ、空腹時1.5時間、食後4.03時間でした。

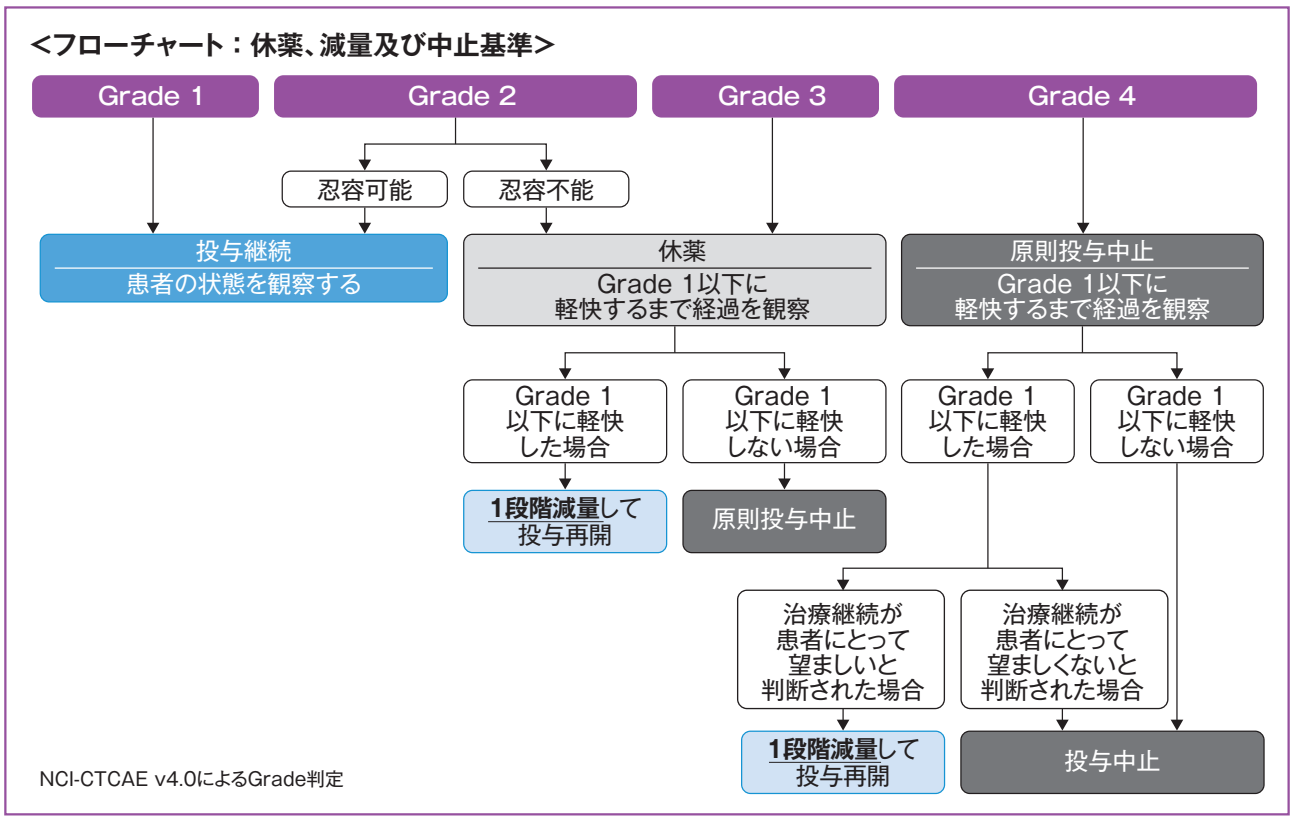
②投与量の調節

- 本剤の投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。発熱の休薬、減量又は中止基準は、2 注意を要する副作用とその対策（3）発熱（p.16）の項を参照してください。
  ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができます。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE注)によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注）NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定



➡ 別添　4.Grade分類（CTCAE v4.0）参照　（p.35）
➡ 3 Q&A参照　（p.28）

用量調節の目安

用量調節段階注)	投与量（1日1回）
通常投与量	2mg
1段階減量	1.5mg
2段階減量	1mg
3段階減量	投与中止

注）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

③投与期間中に行う検査

本剤の投与中は、下記の検査スケジュールを参考に患者の状態を十分に観察してください。
なお、国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）は第I相試験を含んでいたため、投与開始から3週間は用量規制毒性（DLT）を評価するための期間として特に重点的に検査を行いました。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における検査スケジュール（一部抜粋）

	投与前	1日目	8日目	15日目	3週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	以降の来院
皮膚検査	○				○		○		○		○	8週毎（新規病変及び悪化した病変があれば回数を多くする）
眼科的検査*1	○				○						○	48週目とそれ以降は48週毎、症状が認められた場合
バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、SpO_2）	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	4週毎
12誘導心電図注)	○	○			○			○			○	12週毎
心エコー	○				○			○			○	12週毎
血液学的検査*2／血液生化学検査*3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週毎
胸部X線又はCT検査	○				○		○		○		○	8週毎
KL-6、SP-D	○											

*1 眼科的検査：細隙燈顕微鏡による前眼部及び後眼部の検査、視力検査、眼圧検査、間接的眼底検査、直接的眼底検査を含む。
網膜異常が疑われた場合には、光干渉断層法（OCT）の実施を強く推奨する。カラー眼底撮影及び蛍光眼底血管造影等の補助的な検査も臨床上の必要に応じて実施を推奨する。

*2 血液学的検査：白血球数（絶対値）及び白血球百分率（好中球数、リンパ球数、単球数、好塩基球数、好酸球数）、赤血球、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、ヘモグロビン（HGB）、ヘマトクリット、血小板数

*3 血液生化学検査：アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン（総ビリルビン）、血中尿素窒素（BUN）、カルシウム、クロール、クレアチニン、血糖（空腹時）、無機リン、乳酸脱水素酵素（LDH）、マグネシウム、カリウム、蛋白（総蛋白）、ナトリウム、尿酸

注）12誘導心電図：海外第III相臨床試験（MEK116513試験）では、投与前、15日目、4週、8週、12週、それ以降は12週毎に実施した。

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）における検査スケジュール（一部抜粋）

	投与前	1日目	1カ月目	2カ月目	3カ月目	4カ月目	5カ月目	6カ月目	7カ月目	8カ月目	9カ月目	10カ月目	11カ月目	12カ月目	投与中止（M12以前）
血液学的検査*1/血液生化学的検査*2	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○		○		○			○			○			○	○
心エコー	○		○		○			○			○			○	○
眼科検査*3	○		○		○			○						○	○
皮膚科検査	○			○		○		○		○		○		○	○
バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*1 血液学的検査：白血球（WBC）数、ヘモグロビン、国際標準化プロトロンビン比（INR；投与前時のみ）[a]、血小板数、プロトロンビン時間（PT；投与前時のみ）[a]、部分トロンボプラスチン時間（PTT；投与前時のみ）[a]、白血球百分率（%で表示：好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球）

*2 血液生化学的検査：アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、重炭酸、血中尿素窒素（BUN）又は尿素、カルシウム、クロール、クレアチニン[b]、血糖（随時）、乳酸脱水素酵素（LDH）、無機リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン[c]、総蛋白

a. 血液凝固関連検査は投与前時にのみ実施する。

b. 血清クレアチニンが1.5mg/dL超の場合、標準的なCockcroft-Gault式を用いてクレアチニンクリアランスを算出する。

c. 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の2倍超の場合、ビリルビン分画検査が推奨される。

*3 眼科検査：眼底検査（直接法又は間接法）、視力検査（補正あり）、視野検査、及び眼圧検査を含む。網膜静脈閉塞（RVO）や中心性漿液性網膜症（CSR）の素因となる網膜異常には特に注意する。臨床的にRVO又はCSRが疑われる場合については、蛍光眼底血管造影及び／又は光干渉断層法（OCT）の実施が強く推奨される。

2 注意を要する副作用とその対策

(1) 心障害

<特徴>

- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、重篤な心障害(心不全、左室機能不全、駆出率減少等)があらわれることがあります。海外第I/II相臨床試験(BRF113220試験)*1のタフィンラー・メキニスト併用症例において、心室性不整脈を発現し死亡に至った例が1例報告されています。
- 海外第III相臨床試験(MEK116513試験)において、有害事象として駆出率減少を認めた29例中22例では、高血圧、COPD*2、高脂血症、糖尿病、不整脈など心臓への影響が懸念される既往歴、合併症を有していました。なお、メキニスト単独及びタフィンラーとの併用による心臓関連事象の発現例における心血管リスク因子(既往歴、合併症)について検討しましたが、明確にはなっていません。

<投与にあたって>

- 本剤投与開始前に心機能(左室駆出率等)の評価を行ってください。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行い、患者の状態を十分に観察してください。

*1 BRAF V600変異を有するがん患者を対象とした海外第I/II相臨床試験のパートB(対象:根治切除不能な悪性黒色腫患者又は結腸・直腸癌患者)
*2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease(慢性閉塞性肺疾患)

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、1投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

➡ 別添 5.臨床試験における左室駆出率(LVEF)低下に対する用量調整のガイドライン及び中止基準参照(p.38)

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における心障害(心不全、左室機能不全、駆出率減少等)の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第III相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第III相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
駆出率減少	34(6)	13(2)
頻脈	6(1)	0
心房細動	3(<1)	1(<1)
伝導障害	3(<1)	0
狭心症	2(<1)	0
左房肥大	2(<1)	0
左室肥大	2(<1)	0
動悸	2(<1)	0
心嚢液貯留	2(<1)	0
洞性不整脈	2(<1)	0
洞性徐脈	2(<1)	0
洞性頻脈	2(<1)	0
心室壁運動低下	2(<1)	0

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
左室機能不全	1(<1)	1(<1)
心筋梗塞	1(<1)	1(<1)
不整脈	1(<1)	0
徐脈	1(<1)	0
右脚ブロック	1(<1)	0
心不全	1(<1)	0
心筋症	1(<1)	0
心血管障害	1(<1)	0
冠動脈疾患	1(<1)	0
上室性期外収縮	1(<1)	0
三尖弁閉鎖不全症	1(<1)	0
心室性不整脈	1(<1)	0

国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）

副作用	n（%）、n=12	
	全Grade	Grade3以上
駆出率減少	1（8）	0
僧帽弁閉鎖不全症	1（8）	0

<メキニスト単剤療法>

海外第III相臨床試験（MEK114267試験）

副作用	n（%）、n=211	
	全Grade	Grade3以上
駆出率減少	10（5）	1（<1）
左室機能不全	3（1）	1（<1）
心障害	2（<1）	0
動悸	2（<1）	0
頻脈	2（<1）	0
心不全	1（<1）	1（<1）
伝導障害	1（<1）	1（<1）
心房細動	1（<1）	0
右室機能不全	1（<1）	0
洞性徐脈	1（<1）	0
心室性不整脈	1（<1）	0

国内第I相臨床試験（MEK114784試験）パート1

副作用	n（%）、n=13	
	全Grade	Grade3以上
左室機能不全	2（15）	0

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第III相臨床試験（F2301試験）

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
駆出率減少	20（5）	0
右室不全	1（<1）	0

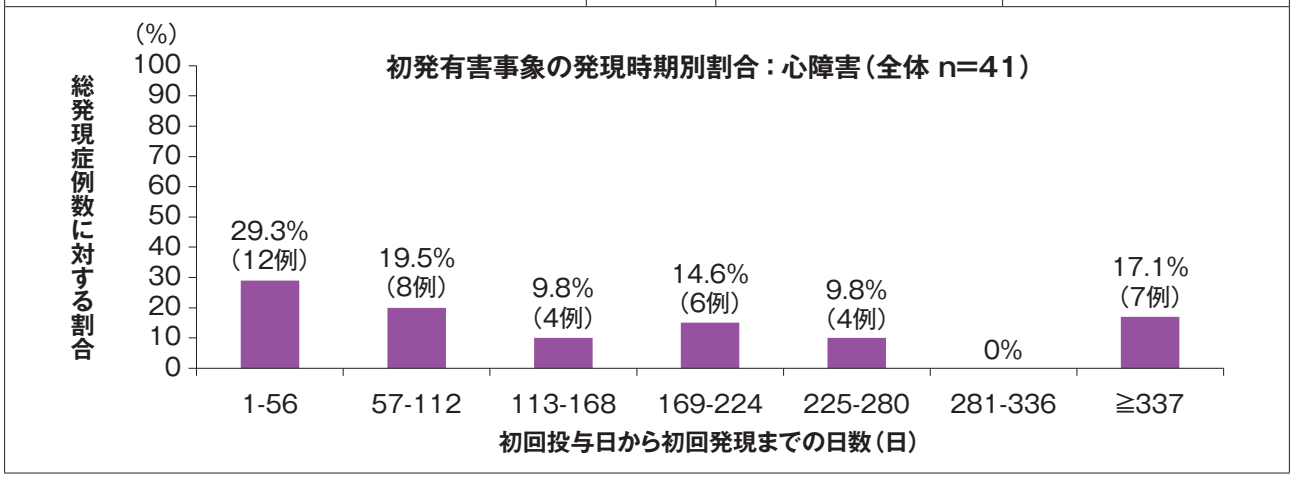
【発現時期】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における心障害関連事象（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）の有害事象が最初に発現するまでの期間は、以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

心障害関連事象発現までの期間

試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
メキニスト単剤療法（n=211）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）	14	66.3[a]（48.38）	63[a]（16-156）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=559）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析	41	170.9（165.05）	145（15-758）

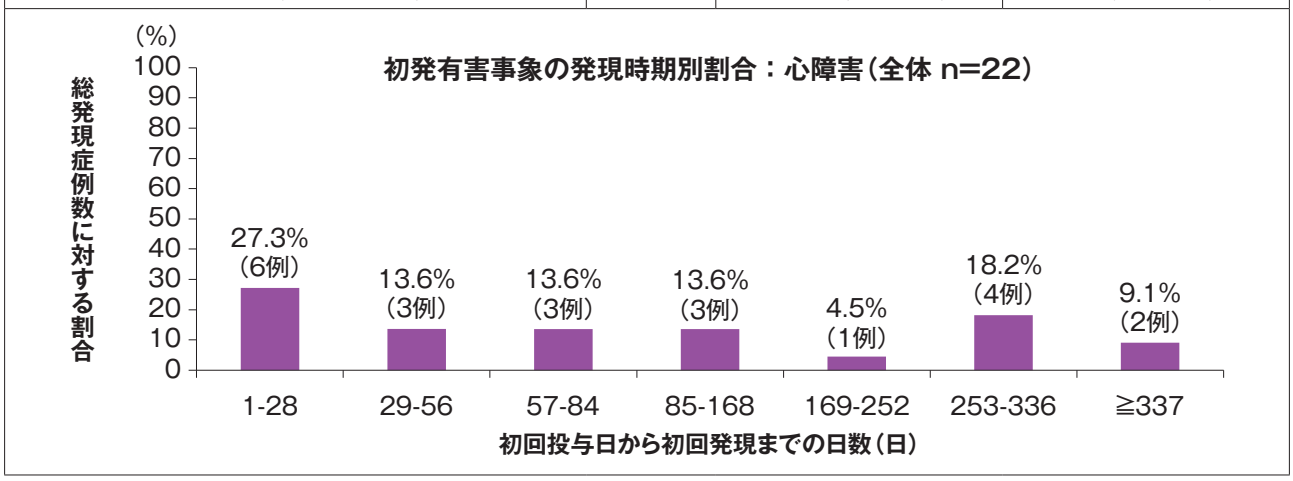


a：左室機能不全又は駆出率減少

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

心障害関連事象発現までの期間

試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=435、日本人3例含む）			
国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）	22	128.9（120.83）	81（22-337）



(2) 肝機能障害

<特徴>
- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 主治医により薬剤との因果関係は否定されているものの、臨床試験において肝不全で死亡に至った例が認められています。

<投与にあたって>
- 本剤の投与前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行い、検査値の異常や肝機能障害の徴候及び症状を注意深くモニタリングしてください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、1投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における肝機能障害の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55(10)	11(2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54(10)	10(2)
血中アルカリホスファターゼ増加	26(5)	4(<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25(4)	15(3)
肝酵素上昇	8(1)	5(<1)
肝細胞損傷	4(<1)	1(<1)

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
胆汁うっ滞	5(<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	3(<1)	1(<1)
肝機能異常	1(<1)	1(<1)
高トランスアミナーゼ血症	1(<1)	1(<1)
血中ビリルビン増加	1(<1)	0
肝毒性	1(<1)	0
肝性脳症	1(<1)	0
抱合ビリルビン増加	1(<1)	0

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(MEK116885試験)

副作用	n(%)、n=12	
	全Grade	Grade3以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(50)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(33)	1(8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(8)	0
肝機能異常	1(8)	0

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）

副作用	n（%）、n=211	
	全Grade	Grade3以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11（5）	1（<1）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9（4）	2（<1）
血中ビリルビン増加	2（<1）	1（<1）

国内第I相臨床試験（MEK114784試験）パート1

副作用	n（%）、n=13	
	全Grade	Grade3以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8（62）	0

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57（13）	15（3）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51（12）	14（3）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12（3）	7（2）
肝酵素上昇	4（<1）	0

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
肝細胞損傷	2（<1）	0
トランスアミナーゼ上昇	2（<1）	1（<1）
薬物性肝障害	1（<1）	1（<1）
肝毒性	1（<1）	1（<1）
高ビリルビン血症	1（<1）	1（<1）
高トランスアミナーゼ血症	1（<1）	0

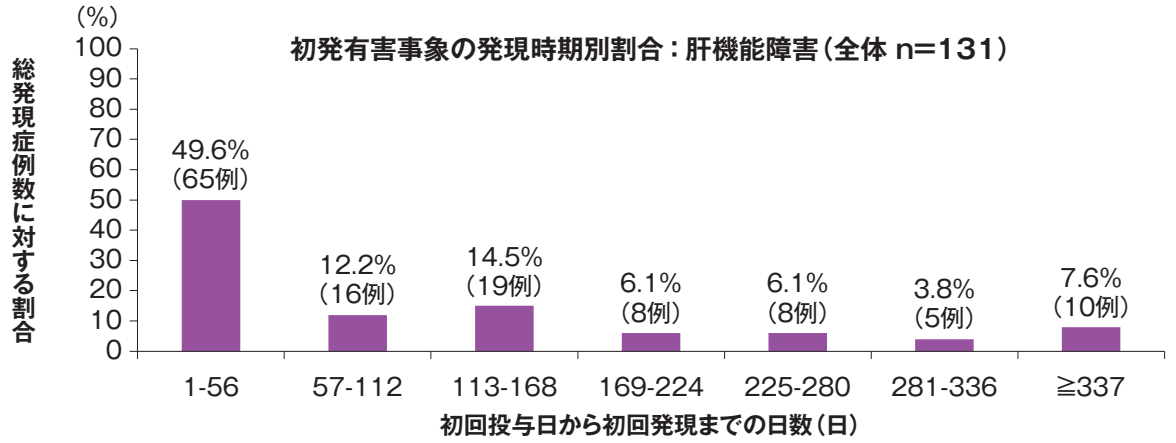
【発現時期】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における肝機能障害の有害事象が最初に発現するまでの期間は、以下の通りでした。海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）のタフィンラー・メキニスト併用療法群において、肝機能障害の有害事象を発現した症例のおよそ半数が投与開始8週以内に認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）のタフィンラー・メキニスト併用療法群においては、肝機能障害の有害事象を発現した症例の半数以上が投与開始8週以内に認められました。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

肝機能障害発現までの期間

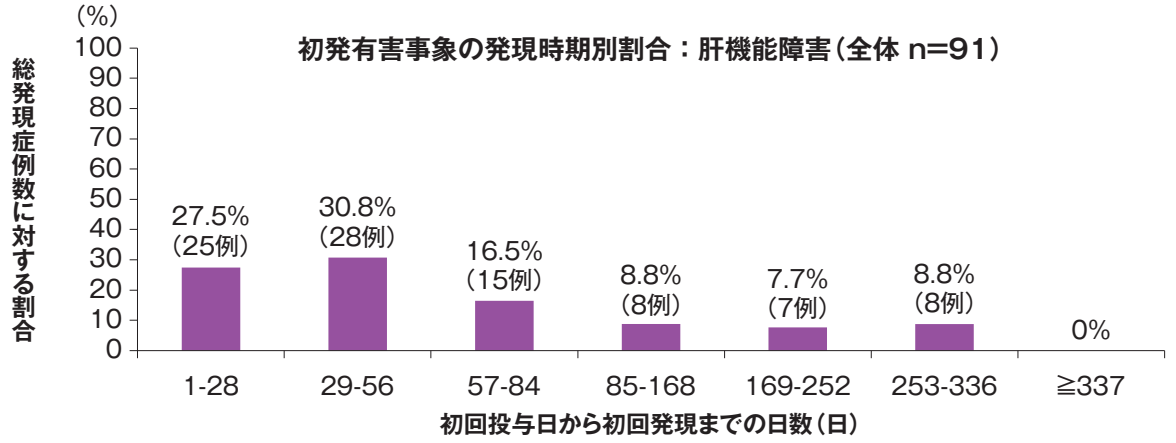
試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
メキニスト単剤療法（n=211）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）	32	48.4（36.31）	41.5（1-147）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=559）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析	131	119.3（132.18）	57（8-681）



悪性黒色腫の術後補助療法の場合

肝機能障害発現までの期間

試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=435、日本人3例含む）			
国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）	91	80.9（84.32）	44（7-335）



(3) 発熱

<特徴>
- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、発熱があらわれることがあります。
- 重度の脱水、低血圧を伴う発熱も報告されています。

<投与にあたって>
- 患者には、発熱が認められた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 38℃以上の発熱が認められた場合、本剤及びタフィンラー（以下、両剤）を休薬してください。
  - ・発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合：
    休薬前と同一用量の投与量で両剤を再開してください。必要に応じて 1 投与にあたって (2) 投与方法・投与期間中の注意事項 ②投与量の調節「休薬、減量及び中止基準」(p.7)を参考に減量して再開してください。
  - ・再開後、38℃未満の発熱、悪寒・戦慄・寝汗・インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた場合：
    両剤の休薬を検討してください。必要に応じて 1 投与にあたって (2) 投与方法・投与期間中の注意事項 ②投与量の調節「休薬、減量及び中止基準」(p.7)を参考に減量してください。
  - ＊休薬をしても4週間以内に発熱がGrade 1以下またはベースラインに軽快しない場合は両剤を中止してください。
- 発熱時には、感染症等の有無を評価してください。
- 必要に応じてイブプロフェン、アセトアミノフェン等の解熱剤を投与してください。これらの解熱剤の効果が不十分な場合には経口ステロイド剤の投与を検討してください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における発熱の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析

副作用	n（%）、n=559	
	全Grade	Grade3以上
発熱	271（48）	30（5）
インフルエンザ様疾患	23（4）	4（<1）
体温上昇	8（1）	1（<1）
高熱	6（1）	1（<1）
発汗熱	3（<1）	0

国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）

副作用	n（%）、n=12	
	全Grade	Grade3以上
発熱	8（67）	0

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）

副作用	n（%）、n=211	
	全Grade	Grade3以上
インフルエンザ様疾患	4（2）	0
発熱	3（1）	0

国内第I相臨床試験（MEK114784試験）パート1

副作用	n（%）、n=13	
	全Grade	Grade3以上
発熱	1（8）	0

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
発熱	244（56）	21（5）
インフルエンザ様疾患	45（10）	2（<1）
体温上昇	8（2）	0
全身性炎症反応症候群	1（<1）	1（<1）

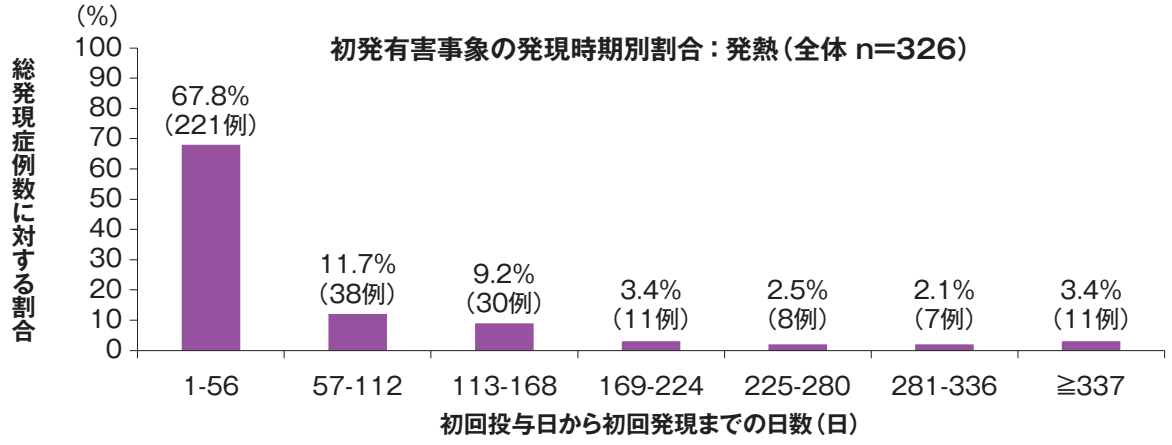
【発現時期】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験において、発熱の有害事象が最初に発現するまでの期間は、以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

発熱発現までの期間

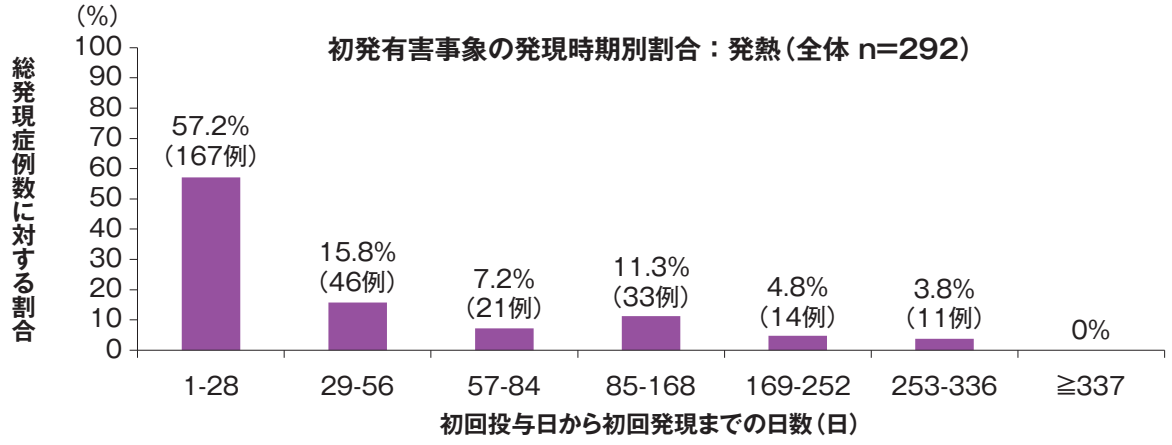
試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
メキニスト単剤療法（n=211）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）	17	56.1（56.33）	37（2-171）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=559）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析	326	72.7（109.57）	31（1-774）



悪性黒色腫の術後補助療法の場合

発熱発現までの期間

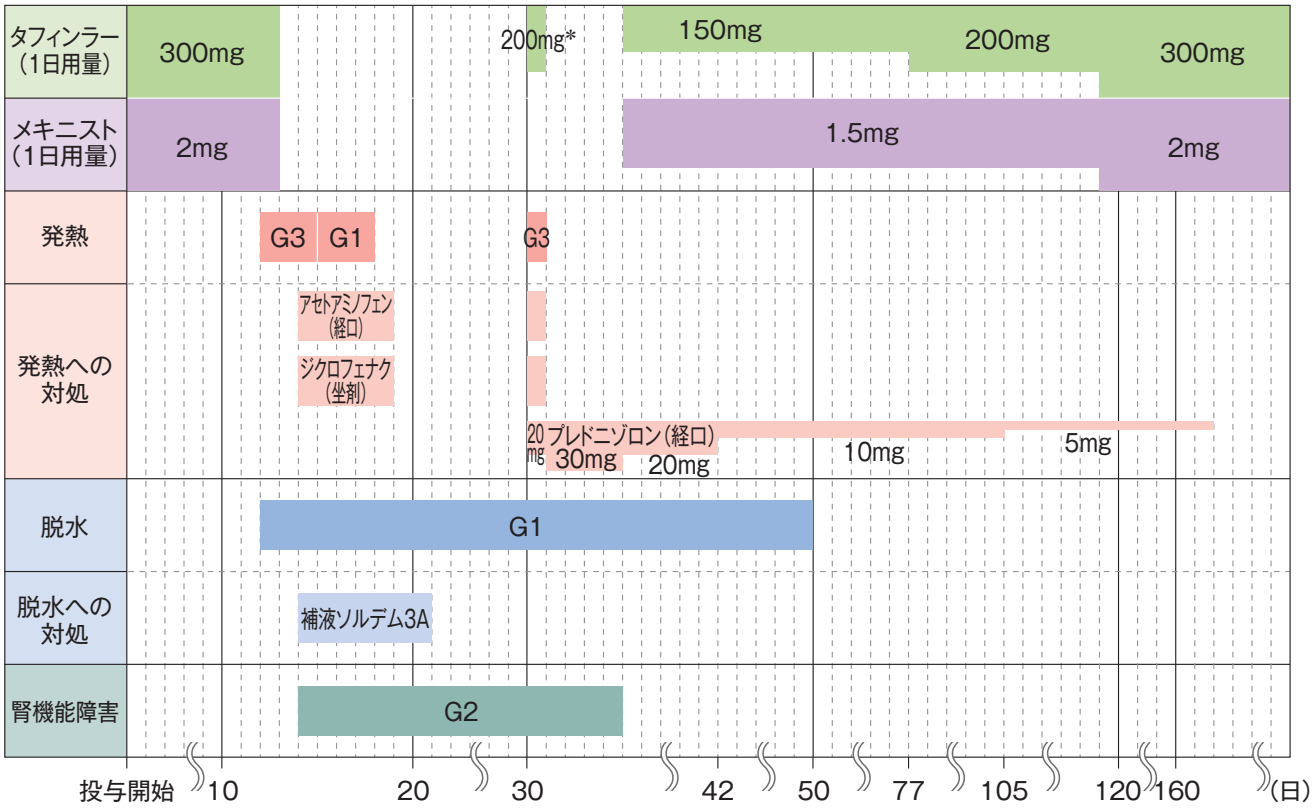
試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=435、日本人3例含む）			
国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）	292	53.2（69.29）	22.5（1-328）



【症例経過の概要】

性別/年齢：男性･50代
原疾患：悪性黒色腫

	経過及び処置等
投与開始日	タフィンラー300mg/日とメキニスト2mg/日投与開始。
投与13日目	40℃台の発熱（Grade3）、脱水（Grade1）発現。
投与14日目	タフィンラー及びメキニストを休薬。
投与15日目	発熱、倦怠感のため緊急入院。腎機能障害（Grade2）発現。 アセトアミノフェン800mg/日（経口）、ジクロフェナク25mg/日（坐剤）、補液ソルデム3A開始。
投与16日目	最高38℃台（Grade1）。
投与19日目	37℃台まで解熱。入院後、補液のみで腎機能など改善。発熱は回復。
投与21日目	退院。
投与31日目	タフィンラー200mg/日及びメキニスト1.5mg/日にて投与再開のため、入院。タフィンラー100mgを内服後、40℃まで発熱（Grade3）。タフィンラー休薬。プレドニゾロン（PSL）20mg/日（経口）、アセトアミノフェン400mg/日（経口）、ジクロフェナク25mg/日（坐剤）投与開始。
投与32日目	PSL 30mg/日（経口）開始。発熱（Grade3）軽快。
投与36日目	腎機能障害（Grade2）軽快。PSL 20mg/日に減量。 タフィンラー150mg/日とメキニスト1.5mg/日投与再開。
投与43日目	PSL 10mg/日（経口）に減量。
投与51日目	脱水（Grade1）軽快。
投与78日目	タフィンラー200mg/日に増量、メキニスト1.5mg/日投与継続。
投与106日目	PSL 5mg/日（経口）に減量。
投与120日目	タフィンラー300mg/日及びメキニスト2mg/日にそれぞれ増量。
投与163日目	PSL投与中止。



＊タフィンラー200mg/日の再開予定であったが、1回100mg投与後に発熱が発現したため、休薬した。メキニストの投与再開は行われなかった。

(4) 眼障害

<特徴>
- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）を含む眼障害があらわれることがあります。

<投与にあたって>
- 本剤の投与中は定期的に視力低下、霧視、視野の変化、羞明等の眼の異常の有無を確認してください。
- 患者には、眼の異常が認められた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、眼科医と相談し1 投与にあたって（2）投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節（p.7）を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法の各試験及びメキニスト単剤療法の各試験における眼障害の副作用の発現状況は以下の通りでした。また、下記以外の試験において、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離の副作用の発現が認められています。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析

副作用	n（%）、n=559	
	全Grade	Grade3以上
霧視	15（3）	0
羞明	9（2）	0
ぶどう膜炎	5（<1）	2（<1）
視力障害	5（<1）	0
硝子体浮遊物	5（<1）	0
虹彩毛様体炎	4（<1）	2（<1）
網脈絡膜症	3（<1）	0

副作用	n（%）、n=559	
	全Grade	Grade3以上
網膜症	2（<1）	0
視力低下	2（<1）	0
光視症	2（<1）	0
網膜剥離	1（<1）	1（<1）
硝子体剥離	1（<1）	0
脈絡網膜障害	1（<1）	0
嚢胞様黄斑浮腫	1（<1）	0

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）

副作用	n（%）、n=12	
	全Grade	Grade3以上
視力障害	1（8）	0
網膜剥離	1（8）	0

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）

副作用	n（%）、n=211	
	全Grade	Grade3以上
霧視	6（3）	0
眼乾燥	3（1）	0
網脈絡膜症	1（<1）	1（<1）
視神経乳頭浮腫	1（<1）	0
羞明	1（<1）	0
視力低下	1（<1）	0
視力障害	1（<1）	0

国内第Ⅰ相臨床試験（MEK114784試験）パート1

副作用	n（%）、n=13	
	全Grade	Grade3以上
視力障害	2（15）	0
霧視	1（8）	0
光視症	1（8）	0
硝子体浮遊物	1（8）	0

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
霧視	22（5）	2（<1）
眼乾燥	16（4）	0
ぶどう膜炎	6（1）	1（<1）
羞明	5（1）	0
網脈絡膜症	4（<1）	1（<1）
視力低下	4（<1）	1（<1）
視神経乳頭浮腫	3（<1）	0
硝子体浮遊物	3（<1）	0
虹彩炎	2（<1）	1（<1）

副作用	n（%）、n=435（日本人3例含む）	
	全Grade	Grade3以上
光視症	2（<1）	0
網膜色素上皮剥離	1（<1）	0
緑内障	1（<1）	0
眼圧上昇	1（<1）	0
虹彩毛様体炎	1（<1）	0
網膜出血	1（<1）	0
網膜炎	1（<1）	0
網膜症	1（<1）	0
視力障害	1（<1）	0

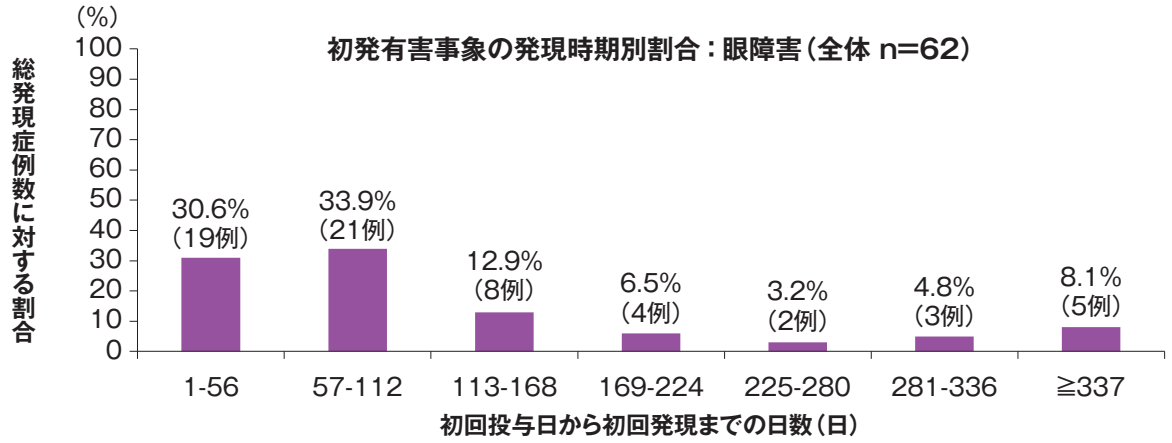
【発現時期】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験において、眼障害（ぶどう膜炎を含む）の有害事象が最初に発現するまでの期間は、以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

眼障害発現までの期間

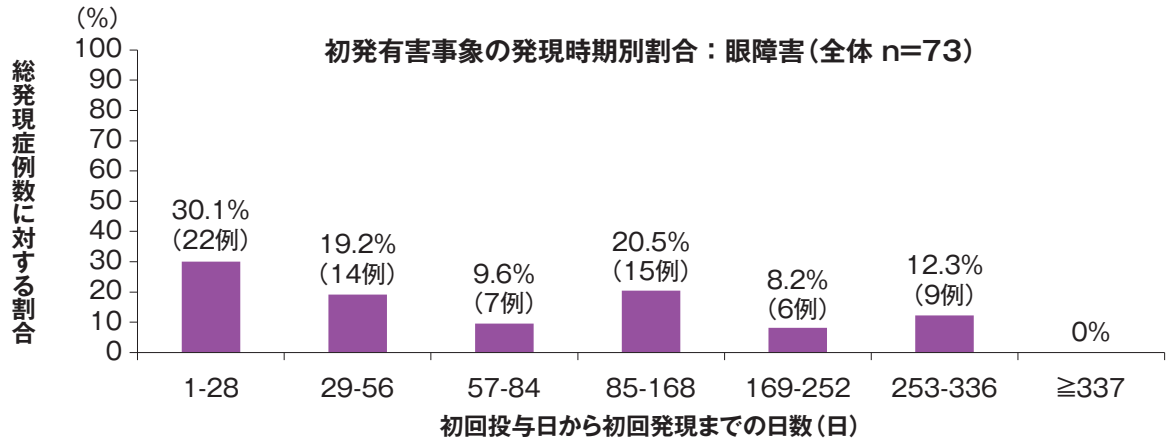
試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
メキニスト単剤療法（n=211）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）	15	74.2（60.47）	66（6-206）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=559）			
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析	62	136.7（163.97）	85（1-701）



悪性黒色腫の術後補助療法の場合

眼障害発現までの期間

試験（例数）	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）	
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）
タフィンラー・メキニスト併用療法（n=435、日本人3例含む）			
国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）	73	95.4（95.18）	57（1-336）



(5) 横紋筋融解症

<特徴>
- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、横紋筋融解症があらわれることがあります。

<投与にあたって>
- 本剤投与中は、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、1投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における横紋筋融解症の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
横紋筋融解症	1(<1)	1(<1)

国内第I/Ⅱ相臨床試験(MEK116885試験)

横紋筋融解症の副作用は認められませんでした(n=12)。

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK114267試験)

副作用	n(%)、n=211	
	全Grade	Grade3以上
横紋筋融解症	3(1)	2(<1)

国内第I相臨床試験(MEK114784試験)パート1

横紋筋融解症の副作用は認められませんでした(n=13)。

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(F2301試験)

副作用	n(%)、n=435(日本人3例含む)	
	全Grade	Grade3以上
横紋筋融解症	3(<1)	2(<1)
ミオパチー	2(<1)	1(<1)

【発現時期】

臨床試験において認められた横紋筋融解症の有害事象が最初に発現するまでの期間の範囲は、根治切除不能な悪性黒色腫の場合では13-127日、悪性黒色腫の術後補助療法の場合では27-254日でした。

(6) 好中球減少症、白血球減少症

<特徴>
- 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあります。
- 本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行ってください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、休薬、減量及び中止基準（p.7）を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

(7) 間質性肺疾患

<特徴>
- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 国内第I相臨床試験(MEK114784試験)パート2(n=5、トラメチニブ・ゲムシタビン併用療法の検討)において、間質性肺疾患による死亡例が1例(20%)報告されています。なお、**本試験の用法は承認用法外です。**

<投与にあたって>
- 患者には、発熱、から咳、息苦しい、息切れ等の症状の発現に十分に注意し、異常が認められた場合は、速やかに医師に相談するよう指導してください。
- 本剤の投与前及び投与中は胸部画像検査、KL-6値及びSP-D値の血液検査を考慮してください。
- 症状が認められた場合には、呼吸器科医と相談して胸部CT画像検査、動脈血液ガス分析等を実施してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 胸部画像検査(胸部X線、胸部CT検査)、動脈血液ガス分析等により、間質性肺疾患が疑われる場合には、速やかに呼吸器専門医に相談してください。
- 異常が認められた場合には、1投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における間質性肺疾患の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第III相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第III相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
肺臓炎	5(<1)	1(<1)

国内第I/II相臨床試験(MEK116885試験)

副作用	n(%)、n=12	
	全Grade	Grade3以上
肺臓炎	1(8)	0

<メキニスト単剤療法>

海外第III相臨床試験(MEK114267試験)

副作用	n(%)、n=211	
	全Grade	Grade3以上
肺臓炎	2(<1)	1(<1)
間質性肺疾患	1(<1)	1(<1)

国内第I相臨床試験(MEK114784試験)パート1

間質性肺疾患に関する副作用は認められませんでした(n=13)。

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第III相臨床試験(F2301試験)

間質性肺疾患に関する副作用は認められませんでした(n=435、日本人3例含む)。

(8) 静脈血栓塞栓症

<特徴>

- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがあります。主治医により薬剤との因果関係は否定されているものの、臨床試験において肺塞栓症によって死亡に至った例が認められています。

<投与にあたって>

- 本剤投与中は、下肢の疼痛又は腫れ、呼吸困難、胸痛又は意識障害など深部静脈血栓症及び肺塞栓症が疑われる症状について十分に観察してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 下肢の疼痛又は腫れ、呼吸困難、胸痛又は意識障害など深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 異常が認められた場合には、1投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

副作用	n(%)、n=559	
	全Grade	Grade3以上
肺塞栓症	2(<1)	1(<1)

国内第I/Ⅱ相臨床試験(MEK116885試験)

深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関する副作用は認められませんでした(n=12)。

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK114267試験)

深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関する副作用は認められませんでした(n=211)。

国内第I相臨床試験(MEK114784試験)パート1

深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関する副作用は認められませんでした(n=13)。

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(F2301試験)

副作用	n(%)、n=435(日本人3例含む)	
	全Grade	Grade3以上
肺塞栓症	1(<1)	1(<1)

(9) 脳血管障害

<特徴>

- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、脳出血、脳卒中等の脳血管障害があらわれることがあります。主治医により薬剤との因果関係は否定されているものの、臨床試験において脳幹出血、脳出血、脳卒中によって死亡に至った例が認められています。

<投与にあたって>

- 片側麻痺、頭痛、悪心、言語障害、痙攣、意識障害等、脳血管障害が疑われる症状についての観察を十分に行ってください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、1 投与にあたって(2)投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節(p.7)を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現頻度】

タフィンラー・メキニスト併用療法及びメキニスト単剤療法の各試験における脳血管障害の副作用の発現状況は以下の通りでした。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK116513試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MEK115306試験)の併合解析

脳血管障害に関する副作用は認められませんでした(n=559)。

国内第I/II相臨床試験(MEK116885試験)

脳血管障害に関する副作用は認められませんでした(n=12)。

<メキニスト単剤療法>

海外第Ⅲ相臨床試験(MEK114267試験)

脳血管障害に関する副作用は認められませんでした(n=211)。

国内第I相臨床試験(MEK114784試験)パート1

脳血管障害に関する副作用は認められませんでした(n=13)。

悪性黒色腫の術後補助療法の場合

<タフィンラー・メキニスト併用療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(F2301試験)

脳血管障害に関する副作用は認められませんでした(n=435、日本人3例含む)。

（10）その他注意すべき副作用（皮膚障害）

<特徴>

- メキニスト単独及びタフィンラーとの併用により、発疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮膚炎などの皮膚障害があらわれることがあります。

  タフィンラー・メキニスト併用療法
  - 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験*1では、559例中220例（39%）に皮膚障害が認められ、Grade3以上は6例（1%）でした。
  - 悪性黒色腫の術後患者を対象とした臨床試験*2では、435例中231例（53.1%）に皮膚障害が認められ、Grade3以上は7例（1.6%）でした。

  メキニスト単剤療法
  - 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験*3では、211例中182例（86%）に皮膚障害が認められ、Grade3以上は27例（13%）でした。
- タフィンラー・メキニスト併用療法の臨床試験では、投与開始後8週以内に約6割が発現していますが、それ以降でも発現が認められているため、継続して注意が必要です。

*1　海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）の併合解析
*2　国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）
*3　海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267試験）

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、1投与にあたって（2）投与方法・投与期間中の注意事項②投与量の調節（p.7）を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

➡ 別添　6.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における発疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準参照　（p.39）

参考：国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における皮膚障害に対する推奨マネジメント（抜粋）

- 皮膚障害の発現予防：日焼け止めを使用し、できる限り日光を浴びないようにし、必要に応じてアルコール無添加の皮膚軟化クリーム、外用ステロイド及び抗生物質を使用する。
- 皮膚障害が発現した場合の対処法：そう痒部位への冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤の使用等を行う。
- 手足皮膚反応が発現した場合の対処法：生活スタイルの変更や対症療法を行う。

➡ 別添　7.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における発疹に対するサポーティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン参照　（p.40）

3 Q&A

Q メキニストを1日2回に分けて投与してもよいですか?

A 1日2回に分けて投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。
1日2回に分けての投与は推奨できません。

Q メキニストを飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか?

A 飲み忘れに気付いた時間が、次の投与まで12時間以上ある場合には、すぐに投与してください。
ただし、12時間を下回っている場合は、次の日の投与時間に1回分だけ投与してください。

Q 肝機能障害のある患者に投与する際に、注意する点はありますか?

A 肝機能障害の患者では本剤の代謝が低下し、曝露量が増加する可能性があります。本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態に十分注意してください。
外国人の肝機能の異なる患者に反復経口投与した時の薬物動態パラメータの結果より、軽度の肝機能障害患者では本剤の曝露量が増加する可能性は低いことが示されています。一方、中等度以上の肝機能障害患者においては投与経験が限られていることから、慎重な投与が必要です。

外国人の肝機能[注1)]の異なる患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

肝機能	例数 (n)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr*ng/mL)
正常	10	2	26.149(38.03)	449.54(32.76)
軽度	6	2	26.196(58.85)	352.113(49.73)
中等度	2	1.5[注2)]	13.00、14.10	212.41、248.47
	1	2	14.60	320.50
重度	2	1[注2)]	7.57、12.00	114.79、165.57
	1	1.5[注2)]	7.43	118.37

幾何平均値±(幾何変動係数%)、n=1又は2の場合は個別値
注1) NCI分類
注2) 本剤の承認用法・用量は、ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与である。

Q メキニストとタフィンラー併用時に副作用が発現した場合、どちらの薬剤を減量、休薬又は中止すればよいですか?

A 原則として、両剤を同時に減量、休薬、又は中止してください。

<参考>
国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）では、副作用が発現した場合、以下の例外を除き、両剤を同時に減量、休薬又は中止する規定となっていました。
例外：
- タフィンラーのみ用量調節を必要とする場合：
  心臓弁障害、発熱
- メキニストのみ用量調節を必要とする場合：
  網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、左室駆出率（LVEF）低下、肺臓炎

別添

1. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択・除外基準

2. 国際共同第III相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準

3. 患者説明

4. Grade分類（CTCAE v4.0）

5. 臨床試験における左室駆出率（LVEF）低下に対する
用量調整のガイドライン及び中止基準

6. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における
発疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準

7. 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における
発疹に対するサポーティブケアのガイドライン、
手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン

1.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における選択・除外基準

<table>
<tr><th colspan="2">主な選択基準</th></tr>
<tr><td>第I相部分</td><td>組織診又は細胞診により進行固形癌と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者。標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもつ患者。</td></tr>
<tr><td>第II相部分</td><td>組織診又は細胞診により皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者。切除不能（IIIC期）又は転移性（IV期）の腫瘍をもつ患者。進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴がある患者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。測定可能病変を有する患者。</td></tr>
<tr><td>第I相／第II相部分共通</td><td>

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の評価尺度に基づくPerformance Statusが0又は1の患者
十分な臓器機能を有する患者

<table>
<tr><td>絶対好中球数
Absolute neutrophil count（ANC）</td><td>1.5×10^9/L以上</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン（HGB）</td><td>9g/dL以上</td></tr>
<tr><td>血小板</td><td>100×10^9/L以上</td></tr>
<tr><td>PT/INR及びAPTT</td><td>基準値上限の1.3倍以下</td></tr>
<tr><td>肝機能
総ビリルビン
AST及びALT</td><td>
基準値上限1.5倍以下
基準値上限3倍以下</td></tr>
<tr><td>腎機能
クレアチニン　又は
クレアチニンクリアランス推定値※　又は
24時間尿クレアチニンクリアランス</td><td>
1.5mg/dL以下（又は基準値上限1.5倍以下）
50mL/min以上
50mL/min以上</td></tr>
<tr><td>左室駆出率（LVEF）</td><td>施設基準値下限以上</td></tr>
</table>
※：Cockcroft-Gault式で計算した値
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">主な除外基準</th></tr>
<tr><td>第I相／第II相部分共通</td><td>

BRAF阻害剤（タフィンラー、ベムラフェニブ、LGX818、XL281/BMS-908662等）又は、MEK阻害剤（メキニスト、AZD6244、RDEA119等）による治療歴を有する患者
タフィンラー及びメキニスト投与開始前28日以内又は半減期の5倍以内の期間（最小14日間）に他の抗癌剤治験薬を使用した患者
前治療の抗癌療法に起因する毒性（脱毛症を除く）が軽快せず、有害事象共通用語規準version 4.0（CTCAE v4.0）でGrade 2以上である患者
以下に示すいずれかの心血管系リスクの既往又は合併症がある。

QTc間隔≧480msec
コントロール不良の不整脈
急性冠動脈症候群（心筋梗塞、不安定狭心症など）
冠動脈形成術又はステント留置術
ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類に基づくII/III/IV度の心不全
コントロール不良の高血圧
植え込み型除細動器又は心臓ペースメーカーを使用中の患者
心臓転移がある患者
Grade 2以上の形態学的/機能的心臓弁膜異常

網膜静脈閉塞の既往又は合併症のある患者

</td></tr>
</table>

2.国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）における選択・除外基準

主な選択基準
● 年齢18歳以上の患者。 ● 文書による同意が得られた患者。 ● V600E/K遺伝子変異陽性、再発ハイリスク［病期Ⅲa（リンパ節転移1mm超）、Ⅲb、又はⅢc］の組織学的に確認された皮膚悪性黒色腫で腫瘍が完全に切除された患者。bioMerieux（bMX）社のTHxID *BRAF*遺伝子検査によりV600E/K遺伝子変異陽性が確認されなくてはならない。検査は中央検査施設で実施する。病期Ⅰ又はⅡの悪性黒色腫と診断された後に、切除可能なリンパ節の再発がみられた患者は適格とみなす。なお、病期等が不明の原発性悪性黒色腫患者は組入れ対象としない。 ● ランダム化前12週間以内に外科的切除（直近の手術日と定義）により無病状態となった患者。 ● 根治的外科手術から回復している患者。 ● Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）が0又は1の患者。 ● 十分な臓器機能を有する患者。 ● 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与開始前7日以内に実施した妊娠検査の結果が陰性の患者。また、ランダム化の14日前から、治療期間中、及び治験薬の最終投与後4ヵ月間において、有効な避妊法を実施することに同意した患者。

主な除外基準
● 粘膜又は眼の悪性黒色腫、あるいは切除不能なin-transit転移を有する患者。 ● スクリーニング評価で遠隔転移巣が認められた患者。 ● 悪性黒色腫に対して放射線療法を含む抗癌治療歴（化学療法歴、免疫療法歴、生物学的製剤による治療歴、ワクチン療法歴、又は治験薬投与歴）のある患者。なお、悪性黒色腫に対する手術歴を有する患者は組入れ可能とする。 ● 以下に該当する患者を除く、悪性黒色腫を含む別の悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者。病期Ⅲの悪性黒色腫の既往歴のある患者又は検査時期を問わずRAS活性化変異が確認された悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ対象としない。 　● 無病期間が5年以上であれば、RAS活性化変異が確認された場合を除き、悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ可能とする。 　● 完全に切除された悪性黒色腫以外の皮膚癌（例、基底細胞癌、扁平上皮癌等）の既往歴のある患者は切除時点からの経過期間を問わず、組入れ可能とする。 　● 治療が成功した上皮内癌の患者は組入れ可能とする。 　● 多発性原発性悪性黒色腫の患者はそれらの病変が同時性である場合に限り、組入れ可能とする。同時性の多発性原発性悪性黒色腫が遠隔部位に認められる患者は、各々の病変が限局性病変又は切除可能な局所病変と判定されれば、組入れ可能とする。 ● 心血管リスクの既往歴又は合併症のある患者。 ● 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往歴、合併症又はリスクのある患者。 ● 臨床的に重要な又は活動性間質性肺疾患又は肺臓炎の既往歴のある患者。

3.患者説明

本剤を服用される患者及びその家族に対しては、投与前に必ず治療法や有効性・安全性について十分に説明し、同意を得た上で投与を開始してください。本剤の投与により発現する可能性のある副作用についても、具体的な説明を行ってください。

【メキニストについて】

- 本剤は*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬です。
- 同じく*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬であるタフィンラーと併用することで、単独で使用するよりも強力な抗腫瘍効果を示します。また、併用することにより発現頻度が減少する副作用が報告されています。

【有効性】

本剤とタフィンラーによる併用療法は、

- BRAF V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、無増悪生存期間及び全生存期間を延長することが示されました。
- BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした臨床試験において、無再発生存期間を延長することが示されました。

【注意を要する副作用と対応】

本剤とタフィンラーとの併用投与により、次のような副作用が発現することがあります。

注意を要する副作用	説明のポイント
発熱	発熱があらわれることがありますので、熱がある場合、悪寒・戦慄・寝汗・インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状がある場合は、速やかに医師に相談するよう指導してください。
好中球減少症、白血球減少症	好中球減少症、白血球減少症があらわれることがありますので、定期的な検査が必要な場合があることを説明してください。
皮膚障害	発疹等の皮膚障害があらわれることがありますので、全身の皮膚を注意深く観察し、気になる症状がみられた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
心障害	心不全、左室機能不全、駆出率減少等の重篤な心障害があらわれることがありますので、呼吸困難、息切れ、むくみなどの症状がみられた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。また、必要に応じて心臓の検査が行われることがあることを説明してください。
二次発癌*	有棘細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがありますので、全身の皮膚を注意深く観察し、新たな病変に気づいた場合には速やかに医師に相談するよう指導してください。また、皮膚以外の悪性腫瘍があらわれることがありますので、異常がみられた場合には速やかに医師に相談するよう指導してください。
間質性肺疾患	間質性肺疾患があらわれることがありますので、発熱、から咳、息苦しい、息切れ等の症状がみられる場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
眼障害	網脈絡膜症や網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがありますので、定期的な検査が必要になることを説明し、眼の異常を感じた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
肝機能障害	肝機能障害があらわれることがありますので、定期的な検査が必要になることを説明してください。
脳血管障害	脳出血等の脳血管障害があらわれることがありますので、片側麻痺、頭痛、悪心、言語障害、痙攣、意識障害等の症状がみられる場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
横紋筋融解症	横紋筋融解症があらわれることがありますので、筋肉痛、手足のしびれ、脱力感等の症状がみられる場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

*タフィンラー併用時に注意を要する副作用

【その他の注意】

- 妊娠中の患者に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。
- 妊娠する可能性のある患者には、本剤服用中及び最終服用後16週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

【保存方法】
遮光して、25℃以下で保存します。光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器に入れて保管してください。また使用の都度、容器を密栓するよう指導してください。

本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために、各種資材を用意しています。患者及び家族へのインフォームド･コンセントにご利用ください。

「メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ」ぜひ知っておいていただきたいこと

※図はイメージです。

4.Grade分類（CTCAE v4.0）

本編参照頁		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心障害（p.10）	駆出率減少	—	安静時駆出率（EF）が50～40%；ベースラインから10～20%低下	安静時駆出率（EF）が＜40～20%；ベースラインから＞20%低下	安静時駆出率（EF）＜20%
	左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良；心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する
	心不全	症状はないが，検査値（例：BNP［脳性ナトリウム利尿ペプチド］）や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）
	動悸	軽度の症状がある；治療を要さない	治療を要する	—	—
肝機能障害（p.13）	アルカリホスファターゼ増加	＞ULN～2.5×ULN	＞2.5～5.0×ULN	＞5.0～20.0×ULN	＞20.0×ULN
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	＞ULN～3.0×ULN	＞3.0～5.0×ULN	＞5.0～20.0×ULN	＞20.0×ULN
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				
	GGT（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）増加	＞ULN～2.5×ULN	＞2.5～5.0×ULN	＞5.0～20.0×ULN	＞20.0×ULN
	血中ビリルビン増加	＞ULN～1.5×ULN	＞1.5～3.0×ULN	＞3.0～10.0×ULN	＞10.0×ULN
	肝不全	—	—	羽ばたき振戦;軽度の脳症;身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症;昏睡;生命を脅かす
発熱（p.16）	発熱	38.0～39.0℃	＞39.0～40.0℃	＞40.0℃が≦24時間持続	＞40.0℃が＞24時間持続
	インフルエンザ様症状	軽度のインフルエンザ様症状がある	中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限	—

本編参照頁		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
眼障害（p.20）	網膜剥離	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離;外科的処置を要する;視力の低下（0.5未満，0.1を超える）	罹患眼の失明（0.1以下）
	霧視	治療を要さない	症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	ぶどう膜炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ	前部ぶどう膜炎;内科的治療を要する	後部または全ぶどう膜炎;	罹患眼の失明（0.1以下）
	網膜血管障害	—	外用薬の投与を要する	硝子体内投薬を要する;外科的処置を要する	—
	網膜症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ	症状があり，中等度の視力の低下を伴う（0.5以上）;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり，顕著な視力の低下を伴う（0.5未満）;活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明（0.1以下）
	羞明	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	眼乾燥	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある;複数薬剤での治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下（0.5未満）;身の回りの日常生活動作の制限	—
横紋筋融解症（p.23）	CPK増加	＞ULN～2.5×ULN	＞2.5×ULN～5×ULN	＞5×ULN～10×ULN	＞10×ULN
間質性肺疾患（p.25）	肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）
静脈血栓塞栓症（p.26）	血栓塞栓症	静脈血栓症（例：表在性血栓症）	静脈血栓症（例：合併症のない深部静脈血栓症）；内科的治療を要する	血栓症（例：合併症のない肺塞栓症（静脈），心内塞栓（動脈）のない血栓症）；内科的治療を要する	生命を脅かす（例：肺塞栓症，脳血管イベント，動脈系循環不全）；循環動態が不安定または神経学的に不安定；緊急処置を要する
脳血管障害（p.27）	脳卒中	症状がない，または軽度の神経障害がある；画像所見のみ	中等度の神経障害がある	高度の神経障害がある	生命を脅かす；緊急処置を要する
皮膚障害（p.28）	手掌･足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例:紅斑,浮腫,角質増殖症）	疼痛を伴う皮膚の変化（例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症）;身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症）;身の回りの日常生活動作の制限	—

本編参照頁		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
皮膚障害（p.28）	ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で,そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10～30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で,そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で,そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず,そう痒や圧痛の有無も問わないが,静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う;生命を脅かす
	斑状丘疹状皮疹	症状（例:そう痒,熱感,ひきつれ）の有無は問わない,体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状（例:そう痒,熱感,ひきつれ）の有無は問わない,体表面積の10～30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない,体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	—
	丘疹膿疱性皮疹	体表面積<10%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10～30%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;重複感染を伴い経口の抗菌薬を要する	体表面積のすべてに及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;重複感染を伴い抗菌薬の静脈内投与を要する;生命を脅かす
	皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10～30%を占め,紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め,そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—
	そう痒症	軽度または限局性;局所治療を要する	激しいまたは広範囲;間欠性;掻破による皮膚の変化（例:浮腫,丘疹形成,擦過,苔蘚化,滲出/痂皮）;内服治療を要する:身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲;常時;身の回りの日常生活動作や睡眠の制限;経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—
	皮膚および皮下組織障害、その他（具体的に記載）	症状がない,または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが,ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急の処置を要する

Grade5はすべて省略
ULN：施設基準値上限

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

5.臨床試験における左室駆出率(LVEF)低下に対する用量調整のガイドライン及び中止基準

臨床症状	LVEF低下又はCTCAE Grade	処置及び用量調整	
		MEK116885試験	F2301試験
無症候性	ベースライン値と比較して10%を超えるLVEF低下(絶対値)がみられ、かつ施設基準値下限(LLN)を下回る場合	● メキニストを休薬する。2週間以内にLVEFの再検査(心エコー)を行う。 ● LVEFが発現後4週間のいずれかの時点で回復した場合(LNN以上かつベースラインと比較した絶対値の低下が10%以内と定義) 　● メキニストを1用量レベル減量して再開する。 　● タフィンラーを休薬していた場合は、元の用量で再開する。 　● 2、4、8及び12週間後に心エコーを実施する。その後は12週間ごとに心エコーを実施する。 ● LVEFが4週間以内に回復しなかった場合 　● 循環器科医による診察を受ける。 　● メキニストの投与を中止する。 　● 2、4、8、12及び16週間後、又は軽快するまで心エコーを実施する。	● タフィンラー、メキニストを休薬し、2週間以内に再度心エコーを実施する*1。 ● LVEFが4週間以内に回復した場合(LLN以上かつベースラインと比較した絶対値の低下が10%以下と定義) 　● 1段階減量してメキニストの投与を再開する。 　● タフィンラーは同用量で投与を再開する。 　● 再開から2、4、8及び12週間後、それ以降は12週間ごとに心エコーを実施する。 ● LVEFが4週間以内に回復しない場合 　● 心臓専門医に相談する。 　● メキニストの投与を中止する*2。 　● 2、4、8、12及び16週間後、又は回復するまで心エコーを実施する。
症候性(呼吸困難、起坐呼吸、肺うっ血及び肺水腫の症状又は徴候)	Grade 3:安静時LVEFが<40-20%;ベースラインから>20%低下(絶対値)	● メキニストの投与を中止する。 ● タフィンラーを休薬する。 ● 循環器科医による診察を受ける。 ● 2、4、8、12及び16週間後、又は軽快するまで心エコーを実施する。 ● LVEFが回復し、症状が軽快した場合、タフィンラー単剤療法の再開について検討することができる。	● メキニストの投与を中止する。 ● 心臓専門医に相談する。 ● 2、4、8、12及び16週間後、又は回復するまで心エコーを実施する。
	安静時LVEF<20%		

*1 2週間後の心エコーでLVEFの回復が認められない場合、2週間後に再度心エコーを実施する。
*2 LVEFが回復したら、タフィンラーの単独投与の再開を検討できる。

6.国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）における発疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準

CTCAE Grade	有害事象マネジメント	処置及び用量調整
Grade 1	● 予防的治療（開始していない場合）及び対症療法を開始する。 ● 中等度の強度の外用ステロイドを使用する*1。 ● 2週間後に再評価する。	● 現在の用量にてタフィンラー及びメキニストの投与を継続する。 ● 2週間後に再評価し、発疹がベースラインに軽快していない場合は、タフィンラー及びメキニストを1用量レベル減量する*2。
Grade 2	● 予防的治療（開始していない場合）及び対症療法を開始する。 ● 中等度の強度の外用ステロイドを使用する*1。 ● 2週間後に再評価する。	● 1用量レベル減量する。 ● 2週間以内に発疹がGrade 1以下に軽快した場合、元の用量に戻す。 ● 2週間以内にGrade 1以下に軽快しなかった場合、Grade 1以下に軽快するまでタフィンラー及びメキニストを休薬する。 ● 減量した用量でタフィンラー及びメキニストの投与を再開する。
Grade≧3	● 中等度の強度の外用ステロイドを使用し*1、さらに経口メチルプレドニゾロンを併用する。 ● 皮膚科医に受診	● Grade 1以下に軽快するまでタフィンラー及びメキニストを休薬する。 ● 1用量レベル減量して投与を再開する*2。 ● 4週間以内にGrade 2以下に軽快しない場合は、タフィンラー及びメキニストの投与を中止する。

*1 中等度の強度の外用ステロイド：ヒドロコルチゾン2.5%クリーム、フルチカゾン0.5%クリーム
*2 治療再開後、発疹が4週間認められない場合、元の用量レベルに戻してもよい

7.国内第I/II相臨床試験(MEK116885試験)における発疹に対するサポーティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン

発疹に対するサポーティブケアのガイドライン※

ケアの種類	処置
予防策／予防的治療*1	● 可能な限り日光を浴びないようにする。 ● 皮膚防護係数(SPF)15以上の広域スペクトル日焼け防止剤(二酸化チタン又は酸化亜鉛を含有するもの)を少なくとも1日2回使用する。 ● 濃厚でアルコール無添加の皮膚軟化クリーム(例：グリセリンやセトマクロゴール配合のクリーム)を身体の乾燥部位に少なくとも1日2回塗布する。 ● 顔面、胸部及び上背部などに、外用ステロイド及び抗生物質を1日2回投与する。 ● 穏やかな外用ステロイド(例：ヒドロコルチゾン1%クリーム) 又は ● 外用抗生物質(例：クリンダマイシン)又は経口抗生物質(ドキシサイクリン1回100mgを1日2回、又はミノサイクリン1回100mgを1日2回投与する)
対処ケア*2	● そう痒部位：冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤 ● 亀裂部位：モンセル液、硝酸銀又は酸化亜鉛配合クリーム ● 落屑部位：濃厚な皮膚軟化剤及び低刺激せっけん ● 爪囲炎：殺菌浴及び強力な局所コルチコステロイドと経口抗生物質の併用。改善が見られない場合は、皮膚科又は外科を受診。 ● 感染病変：細菌及び真菌の培養検査を行い、その後、培養検査の結果に基づいて適切な全身性又は外用の抗生物質を投与

*1 発疹の予防的治療は、治験薬による治療開始後、最初の6週間は実施することを勧める。
*2 発疹／皮膚毒性を発現した場合、皮膚科医による診察を受け、対処ケア／サポーティブケアに対する評価を受けるべきである。

手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン※

- 生活スタイルの変更：熱いお湯への暴露を少なくする。外傷性の活動(激しい運動)を避ける。きつめの靴、履物を避ける。皮膚への過剰な摩擦を避ける。厚手の靴下及び手袋の着用。靴のパッドつきのインソールの使用。
- 対症療法：頻繁な保湿クリームの使用。角質溶解剤(20-40%尿素含有クリーム、6%サリチル酸クリーム、0.1%タズレット・クリーム又は5%フルオロウラシルクリーム)の使用。エリテマトーデス領域へのプロピオン酸クロベタゾール0.05%軟膏の使用。疼痛に対し、2%リドカイン外用、及び／又は全身性疼痛治療(非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs、コデイン及びプレガバリン等)の使用。
- 必要に応じて用量調整を実施する。

※ 国内未承認の薬剤が含まれます。各製品の最新の添付文書を確認してください。

■監修

西日本がん研究機構　武田 晃司　先生

国立がん研究センター中央病院　皮膚腫瘍科　山﨑 直也　先生

（五十音順）

製造販売（輸入）　（文献請求先及び問い合わせ先）
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1　〒105-6333
ノバルティス ダイレクト
TEL：0120-003-293
販売情報提供活動に関するご意見
TEL：0120-907-026
受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）

MEK00008ZB0006（HD_EM）
2025年8月改訂